

СИНТЕЗ БЕНЗИЛАЦИЛПРОИЗВОДНЫХ ДИАМИДОВ НЕКОТОРЫХ ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. Г. ПЕЧЕНКИН, В. П. ПЫПКИНА, В. А. БАЖИНА

(Представлена научно-методическим семинаром органических кафедр
химико-технологического факультета)

Известно [1, 3], что некоторые линейные производные мочевины типа: $C_6H_5CH_2NHCONHAc$ (I) с противосудорожным действием обладают низкой токсичностью, чем они выгодно отличаются от родственных циклических соединений мочевины. Эксперименты по изучению действия фрагментов молекулы мочевины, которые теоретически могут образовываться при их химических превращениях в организме [6], привели к обнаружению того факта, что определенную ценность представляют и амиды.

С целью выяснения влияния фрагмента мочевины на противосудорожную активность в соединениях типа I нами был синтезирован ряд аналогичных производных диамидов малоновой, янтарной и щавелевой кислот общей формулы:



Синтез этих соединений осуществлялся из амидов соответствующих кислот с последующим ацилированием их монобензиламидмалоновой кислотой в присутствии треххлористого фосфора.

Следует отметить, что ацилирование амидов кислот нормального строения идет с более высокими выходами, чем ацилирование амидов кислот изостроения. Все синтезированные препараты обладают низким противосудорожным действием. Таким образом, замена фрагмента мочевины в соединениях типа I на диамиды щавелевой, малоновой или янтарной кислот приводит к снижению противосудорожной активности.

Экспериментальная часть

1. Монобензиламид малоновой кислоты [2, 7]

В трехгорлую колбу, снабженную холодильником и мешалкой, загружается 10 г малоновой кислоты, 10 г бензиламина, 20 мл сухого ксилола. Реакционная масса нагревается при $105^\circ C$ в течение 1,5 часа. По охлаждении выпадает белый осадок, который промывают эфиром от бензиламина, сушат, перекристаллизовывают из этанола.

т. пл. $117-118^\circ C$, выход—44%

$N_B = 7,25\%$ $N_H = 7,57\%$ $C_{10}H_{11}NO_3$

2. N-бензил-N¹ изовалерил диамид малоновой кислоты

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, холодильником и капельной воронкой, загружается 2,2 г амида изовалериановой кислоты, 4,2 г монобензиламидмалоновой кислоты, 50 мл сухого ксилола, масса нагревается до 70°C и по каплям прибавляется 1 мл треххлористого фосфора в течение 20 минут. Затем температура поднимается до появления HCl (проба с аммиаком). При температуре 120°C масса нагревается 4 часа. В реакционной смеси образуется осадок фосфористой кислоты. Ксилольный слой сливается в выпарительную чашку. После испарения ксилола выпадает желтый осадок, который сушится и перекристаллизуется из этанола.

В аналогичных условиях ведется ацилирование амидов валериановой, масляной, изомасляной и бензойной кислот, характеристики продуктов ацилирования даны в табл. 1.

Таблица 1

Общая формула: $C_6H_5CH_2NHCOCH_2CONHAc$

№ п.п.	Ас	Анализ на азот		Т. пл. °C	Выход в %
		N _B	N _H		
1	$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CHCH_2CO-$	10,24	10,33	180—182	43
2	$CH_3CH_2CH_2CH_2CO-$	10,24	9,92	196—197	52
3	$CH_3CH_2CH_2CO-$	10,68	10,32	140—142	49
4	$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CHCO-$	10,68	10,24	150—152	41
5	C_6H_5CO-	9,49	9,44	120—122	54

3. Монобензиламид янтарной кислоты

В трехгорлую колбу с холодильником и мешалкой загружается 60 г янтарной кислоты, 55 мл бензиламина, 150 мл сухого ксилола, нагревается на масляной бане при температуре 110°C в течение 1 часа. По охлаждении выпадает осадок белого цвета, который промывается эфиром от бензиламина, сушится и перекристаллизуется из этанола.

т. пл. 129—131°C, выход — 65%

$N_B = 6,76\%$ $N_H = 6,36\%$ $C_{11}H_{13}NO_3$

4. N-бензил-N¹-бензоил диамид янтарной кислоты

В трехгорлую колбу с мешалкой, холодильником и капельной воронкой загружается 6 г амида бензойной кислоты, 10 г монобензиламида янтарной кислоты, 100 мл сухого ксилола, нагревается при температуре 150—160°C, медленно из капельной воронки прибавляется 1,4 мл треххлористого фосфора. Реакция ведется в течение 3 часов. Затем ксилольный раствор сливается, и после испарения ксилола остается желтый осадок продукта, который перекристаллизуется из спирта.

т. пл. 98—99°C, выход — 75%

$N_B = 9,03\%$ $N_H = 8,93\%$ $C_{18}H_{18}N_2O_3$

5. N, N¹-бензилизовалериллоксамид

В трехгорлую колбу, снабженную холодильником, мешалкой и капельной воронкой, загружается 10 г бензилоксиамида, приливается 90 мл бензола и 6,5 мл изовалериановой кислоты. Смесь нагревается при пере-

мешивании на масляной бане до 75°C, и приливается по каплям треххлористый фосфор в количестве 2,8 мл. Продолжают синтез при температуре 90—95°C. Продукт отфильтровывают, перекристаллизовывают из спирта.

В аналогичных условиях велось ацилирование других амидов, характеристики продуктов ацилирования даны в табл. 2.

Таблица 2

Общая формула: $C_6H_5CH_2NHCOCONHCOR$

№ п.п.	R	Анализ, в % на					Т. пл. °C	Выход в %	Эмпирические формулы
		углерод		водород					
		C _B	C _H	H _B	H _H				
1	CH ₃	60,00	60,17	5,45	5,44	143—144	28	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	
2	CH ₂ CH ₃	61,53	62,29	5,98	6,2	166—167	25	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃	
3	CH ₂ CH ₂ CH ₃	62,90	62,23	6,45	6,55	149—150	45	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃	
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	64,18	64,50	6,87	7,10	144—145	57	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	
5	CH ₂ CH< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	64,18	64,60	6,87	7,25	131—132	25	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃	

Выводы

1. Синтезированы не описанные в литературе N-бензил-N¹-ацилпроизводные диамидов щавелевой, малоновой и янтарной кислот.

2. Синтезированные соединения обладают низкой противосудорожной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Барлоу. Введение в химическую фармакологию. Издательство, 1959, 105—107.
2. J. E. Tompa, L. S. Goodman, *Phisol. Rev.* 28, 409, (1948).
3. М. Д. Машковский. 1 дополнение к изданию 1959, «Медицина», 1964, 31—34.
4. Л. П. Кулев, А. А. Шестерова. *ЖОХ*, 31, 1379, (1961).
5. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова, В. Г. Столярчук, О. Н. Нечаева. *ЖОХ*, 30, 1385, (1960).
6. Г. Дайсон, П. Мей. *Химия синтетических лекарственных веществ*. М., 1964, 285.
7. Н. С. Добычина. Синтез и исследование N, N¹-замещенных мочевины. Диссертация, 1966, Томск.